

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doxorubicin Actavis, 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 2 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

Üks 5 ml viaal sisaldab 10 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

Üks 10 ml viaal sisaldab 20 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

Üks 25 ml viaal sisaldab 50 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

Üks 50 ml viaal sisaldab 100 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

Üks 75 ml viaal sisaldab 150 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

Üks 100 ml viaal sisaldab 200 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

INN. *Doxorubicinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: Üks ml kontsentraati sisaldab 3,54 mg naatriumi (0,154 mmol/l).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge punane lahus, pH 3 (2,8...3,2) ja osmolaarsus 286 mOsm/kg.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

- Väikerakk-kopsuvähk
- Rinnanäärmevähk
- Korduv munasarja kartsinoom
- Kusepõie pindmise kartsinoomi kordumise intravesikaalne profülaktika transuretraalse reseksiooni (TURP) järgselt
- Lokaalse kaugelearenenud või metastaatilise kusepõie kartsinoomi süsteemne ravi
- Osteosarkoomi neoadjuvant- ja adjuvantravi
- Kaugelearenenud pehmete kudede sarkoom täiskasvanutel
- Ewingi sarkoom
- Hodgkini lümfoom
- Kõrge maliigsusega mitte-Hodgkini lümfoom
- Ägeda lümfoidse leukeemia induktsioonravi ja konsolideeriv ravi
- Äge müeloidne leukeemia
- Kaugelearenenud hulgimüeloom
- Kaugelearenenud või korduv endomeetriumi kartsinoom
- Wilmsi tuumor (II staadiumis kõrge maliigsusega variantide korral, kõik kaugelearenenud staadiumid [III...IV])
- Kaugelearenenud papillaarne/folikulaarne kilpnäärmevähk
- Anaplastiline kilpnäärmevähk
- Kaugelearenenud neuroblastoom

Doksorubitsiini kasutatakse tihti kombineeritud kemoteraapia raviskeemides koos teiste tsütostaatiliste ravimitega.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

Doxorubicin Actavis't tohib manustada ainult kvalifitseeritud arsti järelevalve all, kes on kogunud tsütotoksilises ravis. Samuti tuleb patsiente ravi ajal hoolikalt ja tihti jälgida (vt lõik 4.4).

Letaalse lõppega kardiomiopaatia riski tõttu tuleb enne iga manustamist hinnata riske ja kasu igal patsiendil eraldi.

Doksorubitsiin on mõeldud ainult veeni- või põiesiseseks manustamiseks.

### Intravenoosne manustamine

Doksorubitsiini võib manustada veenisiseses boolussüstina mõne minuti jooksul või kuni 1-tunnise lühiaegse infusioonina või kuni 24-tunnise pideva infusioonina (vt ka lõik 6.3). Monoteraapiana võib annuse ka jagada ja manustada 2...3 järjestikuse päeva jooksul. Lahust manustatakse kateetri kaudu vabalt voolava intravenoosse 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5 %) glükoosi süstelahuse infusioonina 2...15 minuti jooksul. See tehnika vähendab tromboflebiidi või veeniümbruse ekstravasatsiooni riski, mis võib põhjustada rasket lokaalset tselluliiti, vesikatsiooni ja kudede nekroosi. Otsest veenisisesest manustamist ei soovitata ekstravasatsiooni riski tõttu, mis võib ilmned aisegi nõela väljatõmbamisel adekvaatse vere tagasivoolu juuresolekul (vt ka lõik 6.6).

Doksorubitsiini annus sõltub annustamisskeemist, patsiendi üldisest seisundist ja eelnevatest ravidest. Doksorubitsiini manustamisskeem võib erineda vastavalt näidustusele (soliidtuumorid või äge leukeemia) ja vastavalt selle kasutamisele spetsiifilises raviskeemis (monoteraapiana või koos teiste tsütotoksiliste ainetega või osana mitmesugustest protseduuridest, mis sisaldavad kombinatsiooni keemiaravist, kirurgilisest protseduurist ja kiiritusravist ning hormoonravi).

*Monoteraapia:* annus arvutatakse tavaliselt tuginedes kehapindalale ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Sellele tuginedes on soovitatav annus 60...75  $\text{mg}/\text{m}^2$  kehapinna kohta iga kolme nädala tagant, juhul kui doksorubitsiini kasutatakse monoteraapiana.

*Kombineeritud ravi:* kui doksorubitsiinvesinikkloriidi manustatakse koos teiste kasvajavastaste ainetega, millel on üldine toksilisus, nt suures annuses veenisisesene tsüklofosfamiid või sellega seotud antratsükliinsed ühendid, nt daunorubitsiin, idarubitsiin ja/või epirubitsiin, tuleb doksorubitsiini annust vähendada kuni 30...60  $\text{mg}/\text{m}^2$  iga 3...4 nädala järel.

Patsientidele, kes ei tohi saada koguannust (nt immunosupressiooni korral, kõrge iga), on alternatiivseks annuseks 15...20  $\text{mg}/\text{m}^2$  kehapinna kohta nädalas.

Kardiomiopaatia vältimiseks on soovitatav et doksorubitsiini koguannus (sh kasutamine koos sarnaste ravimitega, nt daunorubitsiiniga) ei tohi ületada 450...550  $\text{mg}/\text{m}^2$  kehapinna kohta. Samaaegse südamehaigusega patsientidel, kes saavad mediastiinumi ja/või südame kiiritust, patsientidel, keda on eelnevalt ravitud alküülivate ainetega või kes saavad samaaegselt ravi potentsiaalselt kardiotoksiliste ainetega, ja riskirühma patsientidel (st patsiendid, kellel on arteriaalne hüpertensioon kestnud üle 5 aasta; kelle südames on eelnev koronaaride, klapi- või müokardikahjustus; või üle 70-aastased patsiendid) ei tohi ületada maksimaalset koguannust 400  $\text{mg}/\text{m}^2$  kehapinna kohta ja nende patsientide südamefunktsiooni tuleb jälgida (vt lõik 4.4).

### Maksakahjustus

Maksafunktsiooni languse korral tuleb annust vähendada vastavalt järgmisele tabelile:

<b>Seerumi bilirubiin</b>	<b>Soovitatav annus</b>
20...50 mikromooli/l	½ tavaannusest
> 50...85 mikromooli/l	¼ tavaannusest

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele (> 85 mikromooli/l) on doksorubitsiin vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Neerukahjustus*

Neerupuudulikkusega patsientidele, kelle GFR on vähem kui 10 ml/min, tuleb manustada vaid 75% väljaarvutatud annusest.

#### *Lapsed*

Lähtudes doksorubitsiinist põhjustatud kardiomiopaatia olulisest riskist lapsepõlves, tuleb rakendada kindlaid maksimaalseid kumulatiivseid annuseid, mis sõltuvad patsiendi vanusest. Lastel (alla 12-aasta vanused) arvestatakse suurimaks kumulatiivseks annuseks tavaliselt 300 mg/m<sup>2</sup>, samas kui noorukitel (üle 12-aasta vanused) on suurim kumulatiivne annus seatud 450 mg/m<sup>2</sup>. Imikute puhul on suurim kumulatiivne annus veel ebakindel, kuid eeldatakse väiksemat taluvust.

Laste annust tuleb vähendada, sest nendel esineb suurenenud risk kardiotoksilisuse tekkeks, eriti hiliseks toksilisuseks. Eeldada tuleb toksilisust luuüdile, madalaima tasemega 10 kuni 14 päeva pärast ravi algust.

#### *Ülekaalulised patsiendid*

Ülekaalulistel patsientidel tuleb kaaluda väiksema algannuse või pikema manustamisintervalli kasutamist (vt lõik 4.4).

#### *Intravesikaalne manustamine*

Pindmise kusepõievähi raviks ja transuretraalse reseksiooni (TUR) järgse retsidiivi ennetamiseks võib doksorubitsiini manustada intravesikaalsel instillatsioonil. Soovitatav annus pindmise kusepõievähi intravesikaalseks raviks on 30...50 mg 25...50 ml-s füsioloogilises lahuses instillatsiooni kohta. Optimaalne kontsentratsioon on ligikaudu 1 mg/ml. Lahus peab jääma kusepõide 1...2 tunniks. Selle perioodi jooksul tuleb patsienti keerata 90° iga 15 minuti järel. Vältimaks soovimatut lahjenemist uriiniga, tuleb patsienti informeerida, et ta ei jooks midagi 12-tunnise perioodi jooksul enne instillatsiooni (see peaks vähendama uriini produktsiooni kuni ligikaudu 50 ml/h). Instillatsiooni võib korrata 1-nädalase kuni 1-kuulise intervalliga, sõltuvalt sellest, kas on tegemist ravi või profülaktikaga.

#### *Märkus:*

Doksorubitsiini (tavapärane) nagu Doxorubicin Actavis ja S-liposomaalse doksorubitsiini annustamine on erinev. Neid kahte ravimvormi ei tohi kasutada üksteise asemel.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ülitundlikkus teiste antratsükliinide või antratseendioonide suhtes.

#### *Vastunäidustused intravenoosseks manustamiseks:*

- märkimisväärne püsiv müelosupressioon või raske stomatiit, mis on põhjustatud eelnevast tsütotoksilisest ravist ja/või kiiritusravist.
- süsteemne infektsioon.
- raske maksafunktsiooni kahjustus.
- raske südame rütmihäire, südamefunktsiooni kahjustus, eelnev müokardiinfarkt, äge põletikuline südamehaigus.
- eelnev ravi teiste antratsükliinidega maksimaalsete kumulatiivsete annustega.
- suurenenud kalduvus verejooksudele.
- imetamine.

#### *Vastunäidustused intravesikaalseks manustamiseks:*

- invasiivsed tuumorid, mis on penetreerunud kusepõide (suuremad kui T1).
- kuseteede infektsioonid.
- kusepõieepõletik.

- kateteriseerimise probleemid, nt ureetra stenoos.
- hematuuria.
- imetamine.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Doksorubitsiini tuleb manustada ainult kvalifitseeritud arsti järelevalve all, kes on kogenud tsütotoksilises ravis.

Enne ravi alustamist doksorubitsiiniga peab patsient olema paranenud eelnevast tsütotoksilisest ravist tingitud ägedast toksilisusest (nt stomatiit, neutropeenia, trombotsütopeenia ja süsteemsed infektsioonid).

Enne ravi Doxorubicin Actavis'ega või selle ajal on soovitatav teostada järgnevaid jälgivaid uuringuid (kui sageli neid tehakse, sõltub patsiendi üldseisundist, annusest ja samaaegselt võetavatest ravimitest):

- kopsude ja rindkere radiograafia ja EKG.
- südamefunktsiooni regulaarne jälgimine (LVEF nt EKG, UCG ja MUGA kaudu).
- igapäevane suuõõne ja neelu kontroll limaskestast muutuste suhtes.
- vereanalüüsid: hematokrit, vereliistakud, diferentseeritud vere valgeliblede valem, SGPT, SGOT, LDH, bilirubiin, kusihape.

##### Ravi kontroll

Enne ravi algust on soovitatav maksafunktsiooni määramine, kasutades tavapäraseid parameetreid nagu AST, ALT, ALP ja bilirubiin ning samuti neerufunktsiooni määramine.

##### Vasaku vatsakese funktsiooni kontroll

LVEF analüüsimine, kasutades ultraheli või südame stsintigraafiat on vajalik patsiendi südame seisundi optimeerimiseks. Selline kontroll tuleb läbi viia enne ravi alustamist ning pärast iga kumulatiivset annust, mis on ligikaudu 100 mg/m<sup>2</sup>.

##### Südamefunktsioon

Kardiotoksilisus on antratsükliin-raviga kaasnev oht, mis võib ilmneda varase (st ägeda) või hilise (st kroonilise) kardiotoksilisusena.

*Varased (st ägedad) tüsistused:* Doksorubitsiini varase kardiotoksilisuse peamised väljendused on siinustahhükardia ja/või EKG muutused, nagu mittespetsiifilised ST-T laine muutused. Samuti on täheldatud tahhüarütmiaid, sealhulgas vatsakeste enneaegset kontraktsiooni ja ventrikulaarset tahhükardiat, bradükardiat ning atrioventrikulaarset ja Hisi kimbu sääre blokaadi. Need sümptomid viitavad üldiselt ägedale mööduvalt toksilisusele. QRS-kompleksi lamendumine ja laienemine üle normipiiride võib viidata doksorubitsiinvesinikkloriidist indutseeritud kardiomüopaatialle. Reeglina on absoluutne langus  $\geq 10\%$  või langus alla 50% normaalse esialgse LVEF väärtusega patsientidel märgiks südamefunktsiooni kahjustusest ja nendel juhtudel tuleb ravi doksorubitsiinvesinikkloriidiga hoolikalt kaaluda.

*Hilised (st viivitusega tekkivad) tüsistused:* Hiline kardiotoksilisus areneb tavaliselt doksorubitsiini ravikuuri hilises järgus või 2...3 kuud pärast ravi lõppu, ent on teatatud ka hilisematest tüsistustest (mitu kuud kuni aastat pärast ravi lõppu). Hilise avaldumisega kardiomüopaatia sümptomiks on vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) langus ja/või südame paispuudulikkuse sümptomid, nagu düspnoe, kopsuturse, perifeerne turse, südame suurenemine ja maksa suurenemine, oliguuria, astsiit, pleura efusioon ja galopeeriv südamerütm. Teatatud on ka alaaegdatest toimetest, nagu perikardiit/müokardiit. Eluohtlik südame paispuudulikkus on antratsükliinide poolt esile kutsutud kardiomüopaatia kõige raskem avaldumisvorm ja ravimi kumulatiivset annust limiteeriv toksilisuse väljendus.

Enne ravi alustamist doksorubitsiiniga ja seejärel kogu ravi vältel tuleb hinnata patsientide südamefunktsiooni, et vähendada raske südamekahjustuse tekke riski. Riski saab vähendada LVEF

regulaarse jälgimisega kogu raviaja vältel ja doksorubitsiini manustamise kohese katkestamisega südamefunktsiooni kahjustuse esimeste nähtude ilmnemisel. Sobivad kvantitatiivsed meetodid südamealitoluse (LVEF) korduvateks hindamiseks on mitmevärviline radionukleiidangiograafia (MUGA skaneerimine) või ehokardiograafia (ECHO). Soovitav on ravieelne südame töö hindamine EKG ja MUGA skaneeringuga või ehokardiograafiliselt, eriti kardiale toksilisuse riskile predisponeeritud patsientidel. LVEF korduvat määramist MUGA või ECHO-ga tuleb kasutada eriti antratsükliinide suurte kumulatiivsete annuste kasutamise korral. Kasutatavad hinnangumeetodid peavad jääma kogu jälgimise ajaks samaks.

Südame paispuudulikkuse tekkeriski on hinnatud ligikaudu 1...2% kumulatiivse koguannuse juures 300 mg/m<sup>2</sup> ning see suureneb aeglaselt kumulatiivse koguannuse juures üle 450...550 mg/m<sup>2</sup>. Seejärel suureneb südame paispuudulikkuse tekkerisk järsult ning maksimaalset kumulatiivset annust 550 mg/m<sup>2</sup> ei soovitata ületada. Kui patsiendil on muud potentsiaalsed kardiotoxisuse riskifaktorid (anamneesis kardiovaskulaarsed haigused, varasem ravi teiste antratsükliinide või antratseendioonidega, varasem või kaasuv mediastiinumi/perikardi piirkonna kiiritusravi ja samaaegne ravi südame kontraktiilsust pärssivate ravimitega, nagu tsüklofosamiid ja 5-fluorouratsiil) võib doksorubitsiini kardiotoxisus ilmneda väiksematel kumulatiivsetel annustel ning patsiendi südamefunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida.

On tõenäoline, et doksorubitsiini ja teiste antratsükliinide või antratseendioonide toksilisus on aditiivne.

#### Maksafunktsioon

Doksorubitsiini peamine eliminatsioonitee on hepatobiliaarse süsteemi kaudu. Enne ravi doksorubitsiiniga ja selle ajal tuleb hinnata seerumi üldbilirubiini väärtusi. Bilirubiini suurenenud väärtustega patsientidel võib esineda aeglasem ravimi kliirens koos suurenenud üldise toksilisusega. Neile patsientidele soovitatakse väiksemaid annuseid (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega patsientidele ei tohi doksorubitsiini manustada (vt lõik 4.3).

#### Seedetrakti häired

Soovitav on antiemeetiline profülaktika.

Põletiku, haavandumise või kõhulahtisuse korral ei tohi doksorubitsiini kasutada.

#### Hematoloogiline toksilisus

Doksorubitsiin võib põhjustada müelosupressiooni (vt lõik 4.8). Kui esineb tõsine müelosupressioon, ei tohi doksorubitsiini kasutada; sellisel juhul on vajalik annuse vähendamine või manustamise edasi lükkamine.

Tõsise infektsiooni ja/või hemorraagilise episoodi ravi peab olema kiire ja efektiivne. Enne doksorubitsiinravi alustamist tuleb olemasolevad infektsioonid välja ravida.

Enne ravi alustamist doksorubitsiiniga ja iga ravitsükli ajal tuleb hinnata patsiendi hematoloogilist seisundit, sealhulgas kontrollida vere valgeliblede eri vormide sisaldust. Doksorubitsiini hematoloogilise toksilisuse peamine väljendus on annusest sõltuv mööduv leukopeenia ja/või granulotsütopeenia (neutropeenia), mis on kõige sagedasem annust piirav ägeda toksilisuse näht. Leukopeenia ja neutropeenia saavutavad enamikul juhtudest maksimumi 10...14 päeva pärast ravimi manustamist; leukotsüütide/neutrofiilide arvu väärtused normaliseeruvad enamikul juhtudest 21. päevaks. Kui vererakkude arvu väärtused ei normaliseeru, tuleb kaaluda annuse vähendamist või manustamisintervalli pikendamist. Samuti võivad esineda trombotsütopeenia ja aneemia. Raske müelosupressiooni kliinilised tulemused võivad olla palavik, infektsioonid, sepsis/septitseemia, septiline šokk, verejooks, kudede hüpkosia või surm.

#### Sekundaarne leukeemia

Antratsükliinidega ravitud patsientidel on täheldatud sekundaarset leukeemiat koos preleukeemilise faasiga või ilma selleta. Sekundaarne leukeemia on sagedasem juhtudel, kui neid ravimeid on kasutatud kombinatsioonis DNA-d kahjustavate kasvajakasvatuste ravimitega, kui patsiente on varem intensiivselt ravitud tsütotoksiliste ravimitega või kui on kasutatud suuri antratsükliinide annuseid. Sekundaarsel leukeemial võib olla 1...3-aastane peiteperiood.

### Tuumori lüüsi sündroom

Doksirubitsiin võib ulatusliku puriinide katabolismi tõttu indutseerida hüperurikeemia teket. Puriinide katabolism kaasneb kasvajakude kiire lagunemisega (tuumori lüüsi sündroom), mille ravim on esile kutsunud (vt lõik 4.8). Esmase ravi järel tuleb kontrollida vereplasma kusihappe-, kaaliumi-, kaltsiumfosfaadi- ja kreatiniinisaldust. Hüperurikeemia vältimise eesmärgil rohke vedeliku manustamine, uriini alkaliseerimine ja profülaktiline allopurinooli manustamine võivad vähendada tuumori lüüsi sündroomi võimalike tüsistuste tekkeriski.

### Kantserogeensus, mutageensus ja fertiilsuse kahjustus

*In vitro* ja *in vivo* katsetes oli doksorubitsiin genotoksiline ja mutageenne ja võib põhjustada viljatust (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

### Intravesikaalne manustamine

Doksorubitsiini intravesikaalne manustamine võib põhjustada keemilise tsüstiidi sümptomeid (nagu düsuuria, polüuuria, noktuuria, stranguuria, hematuuria, põieseina nekroos).

Erilist tähelepanu nõuavad kateteriseerimisprobleemid (st ureetra obstruktsioon massiivsete intravesikaalsete tuumorite korral).

Intravesikaalne manustamine on vastunäidustatud kui tuumor on penetreerunud põide (suuremad kui T1).

Intravesikaalset raviviisi ei tohi kasutada patsientidel invasiivse tuumoriga, mis on penetreerunud läbi põieseina, kuseteede infektsioonidega või põie põletikuliste haigustega patsientidel.

### Kiiritusravi

Erilist ettevaatust vajavad patsiendid, kes on varem saanud või saavad praegu kiiritusravi või kellele planeeritakse kiiritusravi tegema hakata. Need patsiendid on Doxorubicin Actavis'e kasutamise korral erilise riskiga kiiritatava piirkonna paiksete reaktsioonide tekkeks (tagasilöögi fenomen). Sellega seoses on teatatud raskest, mõnikord surmaga lõppevast hepatotoksilisusest (maksakahjustus). Varasem mediastiinumi piirkonna kiiritus suurendab doksorubitsiini kardiotoksilisust. Iseäranis sellistel juhtudel ei tohi ületada kumulatiivset annust 400 mg/m<sup>2</sup>.

### Vähivastane ravi

Doksorubitsiin võib potentseerida teiste vähiravimite toksilisust. Teatatud on tsüklofosfamiidravist tingitud hemorraagilisest tsüstiidist ja 6-merkaptopuriinravist tingitud hepatotoksilisuse suurenemisest. Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega on seoses doksorubitsiini kasutamisega teatatud tromboflebiidist ja trombemboolilistest juhtudest, sh kopsuemboolist (mõnel juhul surmaga lõppenud) (vt lõik 4.8).

### Vaktsiinid

Vaktsiinid ei ole soovitatavad (vt lõik 4.5). Ravi ajal doksorubitsiinvesinikkloriidiga peavad patsiendid vältima kontakti hiljuti poliomüeliidi vaktsiini saanud isikutega.

### Muud

Doksorubitsiini süsteemne kliirens on ülekaalulistel patsientidel (nt >130% ideaalsest kehakaalust) vähenenud (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb informeerida, et doksorubitsiin võib anda uriinile punase värvuse, eriti esimesel urineerimisel pärast ravimi manustamist, kuid selle pärast ei ole vaja muretseda.

Kipitus- või põletustunne manustamiskohal võib viidata vähese ulatusega ekstravasatsioonile. Ekstravasatsiooni tekkimisel või selle kahtluse korral tuleb doksorubitsiini süstimine koheselt lõpetada ja alustada uuesti mõne teise veenitee kaudu. Piirkonna jahutamine 24 tunni jooksul võib vähendada ebamugavustunnet. Patsiente tuleb mitme nädala jooksul hoolikalt jälgida. Vajalik võib olla rakendada kirurgilisi meetmeid (vt lõik 4.8).

### Abiained

*Natrium*

Ravim sisaldab 18 mg naatriumi ühes 5 ml viaalis, mis on võrdne 0,9 %-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 35 mg naatriumi ühes 10 ml viaalis, mis on võrdne 1,8 %-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 89 mg naatriumi ühes 25 ml viaalis, mis on võrdne 4,4 %-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 177 mg naatriumi ühes 50 ml viaalis, mis on võrdne 8,9 %-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 266 mg naatriumi ühes 75 ml viaalis, mis on võrdne 13,2 %-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 354 mg naatriumi ühes 100 ml viaalis, mis on võrdne 17,7 %-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Doksorubitsiini kardiotoxilisust suurendab teiste antratsükliinide või teiste potentsiaalselt kardiotoxiliste ravimite (nt 5-fluorouratsiil, tsüklofosfamiid või paklitakseel) varasem või samaaegne kasutamine või kasutamine koos südamefunktsiooni mõjutavate ravimitega (nt kaltsiumikanali antagonistid). Kui doksorubitsiini kasutatakse koos ülalnimetatud ravimitega, tuleb südamefunktsiooni hoolikalt jälgida.

Trastuzumabi kasutamist kombinatsioonis antratsükliinidega (nt doksorubitsiin) on seostatud kõrge kardiotoxilisuse riskiga. Trastuzumabi ja antratsükliin ei tohi kombineeritult kasutada, v.a hästi kontrollitud kliinilistes uuringutes, milles jälgitakse südamefunktsiooni. Kui antratsükliin kasutatakse pärast trastuzumab-ravi lõppu, võib tulemuseks olla kardiotoxilisuse tekkeriski suurenemine. Kui võimalik, tuleb jätta piisavalt pikk ajaline intervall (kuni 22 nädalat) trastuzumab-ravi lõpu ja antratsükliin-ravi alustamise vahele. Igal juhul tuleb väga hoolikalt jälgida patsiendi südamefunktsiooni.

(Eel-)ravi luuüdi funktsioone mõjutavate ainetega (nt tsütostaatilised ained, sulfoonamiidid, klooramfenikool, fenütoin, amidopüriini derivaadid, retroviirusevastased ravimid) võib viia raskete hematopoeetiliste häireteni. Vajadusel tuleb muuta doksorubitsiini annust. Doksorubitsiini toksilised toimed võivad koos teiste tsütostaatikumidega (nt tsütaraabin, tsiplatiin, tsüklofosfamiid) intensiivistuda.

Doksorubitsiini hepatotoxilisust võib suurendada ravi teiste hepatotoxiliste raviviisidega (nt 6-merkaptopuriin).

Doksorubitsiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 (CYP450) abil ning ta on Pgp transporteri substraat. Samaaegne manustamine koos CYP450 ja/või P-glükoproteiini inhibiitoritega võib tekitada doksorubitsiini suurema plasmakontsentratsiooni ja seega suurendada toksilisust. Ja vastupidiselt, manustamine koos CYP450 indutseerijatega, nt rifampitsiin ja barbituraadid, võib vähendada doksorubitsiini plasmakontsentratsiooni ja sellega ka toimet.

Tsüklosporiin, CYP3A4 ja Pgp inhibiitor, suurendab doksorubitsiini AUC-d 55% ja doksorubitsinooli AUC-d 350% võrra. Selle kombinatsiooni kasutamisel on vaja doksorubitsiini annust 40% võrra vähendada.

On näidatud ka, et tsimetidiin vähendab doksorubitsiini plasmakliirensit ja suurendab AUC-d.

Kui paklitakseeli manustatakse vahetult enne doksorubitsiini, võib see põhjustada doksorubitsiini kliirensi langust ja plasmakontsentratsiooni suurenemist. On olemas andmed, mis näitavad, et see toime on väiksem, kui doksorubitsiini manustatakse enne paklitakseeli.

Krambivastaste ravimite (nt karbamasepiin, fenütoin, valproaat) imendumine väheneb, kui neid manustatakse koos doksorubitsiiniga.

Pärast doksorubitsiini ja ritonaviiri koosmanustamist on täheldatud doksorubitsiini suurenenud sisaldust vereseerumis.

Doksorubitsiini toksilised toimed võivad tugevneda, kui seda kasutada kombineeritult teiste tsütostaatikumidega (nt tsütarabiin, tsisplatiin, tsüklofosfamiid). Kombineeritud ravi korral tsütarabiiniga on täheldatud jämesoole nekroosi koos ulatusliku verejooksu ja raskete infektsioonidega.

Klosapiin võib suurendada doksorubitsiini hematoloogilise toksilisuse tekke riski ja raskusastet.

Doksorubitsiin ravi ajal võib märkimisväärselt suurenedamfoteritsiin B nefrotoksilisus.

Kuna doksorubitsiin metaboliseerub kiiresti ja elimineerub peamiselt maksa-sapiteede kaudu, võib samaaegne teadaolevalt maksatoksiliste kemoterapeutiliste ainete (nt merkaptopuriin, metotreksaat, streptosotsiin) manustamine ravimi maksakliirensi vähenemise tõttu suurendada doksorubitsiini toksilisust. Kui teiste hepatotoksiliste ravimite kasutamine on vajalik, tuleb doksorubitsiini annustamist muuta.

Doksorubitsiin on tugev, kiirituse suhtes sensibiliseeriv aine ("radiosensibiliseerija") ja selle poolt põhjustatud tagasilöögifenomen võib olla eluohtlik. Iga eelnev, samaaegne või järgnev kiiritusravi võib suurendada doksorubitsiini kardiotoksilisust või hepatotoksilisust. See kehtib ka samaaegse ravi korral kardiotoksiliste või hepatotoksiliste ravimitega.

Kui doksorubitsiinravi järgneb ravile tsüklofosfamiidiga, võib see süvendada hemorraagilist tsüstiiti.

Doksorubitsiinravi võib viia kusihappe sisalduse suurenemiseni seerumis, seetõttu võib vajalikuks osutuda kusihappe taset vähendavate ainete annust kohandada.

Doksorubitsiin võib vähendada digoksiini suukaudset biosaadavust.

Ravi ajal doksorubitsiiniga ei tohi patsiente vaktsineerida ja samuti tuleb vältida kontakti hiljuti poliomieliidi vastu vaktsineeritud isikutega.

Doksorubitsiin seondub hepariini ja 5-fluorouratsiiliga (FU). Seetõttu on võimalik mõlema aine sadestumine ja toime kadumine. Detailsemalt vt lõik 6.2.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised

*In vitro* ja *in vivo* uuringutes oli doksorubitsiin genotoksiline ja mutageenne (vt lõik 5.3).

##### Kontratseptsioon meestel ja naistel

Mehed ja naised, kes on seksuaalselt aktiivsed ja saavad doksorubitsiin-ravi, peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid. Mehed ja naised peavad samuti kuni 6 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

##### Rasedus

Doksorubitsiini ei tohi raseduse ajal manustada. Üldiselt tohib tsütostaatikume manustada raseduse ajal vaid range näidustuse korral ja kasu emale tuleb võrrelda võimalike riskidega lootele. Loomkatsetes on näidatud, et doksorubitsiin omab embrüo- ja fetotoksilist ning teratogeenset toimet (vt lõik 5.3).

##### Imetamine

On teatatud, et doksorubitsiin eritub inimese rinnapiima. Ei saa välistada riski rinnaga toidetavale lapsele. Rinnaga toitmine tuleb ravi ajal doksorubitsiiniga katkestada (vt lõik 4.3).

##### Fertiilsus



Naistel võib doksorubitsiin põhjustada viljatust ravimi manustamise ajal. Doksorubitsiin võib põhjustada amenorröad (vt lõik 4.8). Ovulatsioon ja menstruatsioon üldiselt taastuvad pärast ravi lõpetamist, kuigi võib ilmneda ka enneaegne menopaus.

Doksorubitsiin on mutageenne ja võib inimese spermatoosoidis indutseerida kromosoomikahjustust. Oligospermia või azoospermia võivad olla püsivad; siiski on mõnel juhul teatatud spermatoosoidide arvu taastumisest normospermia tasemele. See võib toimuda mitu aastat pärast ravi lõppu.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna iiveldust ja oksendamist esineb sageli, tuleb patsiente siiski hoiatada, et nad ei juhiks autot ega käsitseks masinaid.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Ravi doksorubitsiiniga põhjustab tihti kõrvaltoimeid ja mõned neist toimetest on piisavalt tõsised nõudmaks patsiendi hoolikat jälgimist. Kõrvaltoimete esinemissagedust ja iseloomu mõjutavad manustamise kiirus ja annus. Luuüdi supressioon on äge annust piirav kõrvaltoime, kuid see on enamasti mööduv. Doksorubitsiini luuüdi/hematoloogilise toksilisuse kliinilisteks tagajärgedeks võivad olla palavik, infektsioonid, sepsis/septitseemia, septiline šokk, verejooksud, kudede hüpoksia või surm. Iiveldus ja oksendamine, nagu ka alopeetsia esinevad peaaegu kõigil patsientidel.

Intravesikaalne manustamine võib põhjustada järgmisi kõrvaltoimeid: hematuuriat, vesikaalset ja kusiti ärritust, stranguuriat ja pollakisuriat. Need toimed on harilikult mööduka raskusastmega ja lühiajalised. Doksorubitsiini intravesikaalne manustamine võib mõnikord põhjustada hemorraagilist tsüstiiti, mis võib tingida põie mahutavuse vähenemist.

Ekstravasatsioon võib põhjustada rasket tselluliiti, vesikatsiooni, tromboflebiiti, lümfangiiti ja paikset kudede nekroosi, mis võib vajada kirurgilisi meetmeid (sh nahasiirdamist).

*Esinemissageduse hindamine:* Väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		Sepsis, septitseemia				
<b>Hea- ja pahaloomulised kasvaja</b>			Äge lümfoidne leukeemia, äge müeloidne leukeemia	Sekundaarne leukeemia, kui kasutatakse kombinatsioonis teiste kasvajatavastaste ainetega, mis kahjustavad DNA-d (vt lõik 4.4), tuumori lüüsi sündroom		
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Luuüdi supressioon, s.h leukopeenia, neutropeenia, trombotsü-					

	topeenia, aneemia*)					
<b>Immuunsüsteemi häired</b>				Anafülaktilised reaktsioonid		
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>					Kuumahood	
<b>Silma kahjustused</b>				Konjunktiviit		Lakrimatsiooni suurenemine
<b>Südame häired</b>	Kardiotoksilisus**)	Eluohtlik kongestiivne (dilatatiivne) kardiomiopaatia (pärast kumulatiivset annust 550 mg/m <sup>2</sup> ), siinustahhükardia, ventrikulaarne tahhükardia, tahhüarütmia, supraventrikulaarsed ja ventrikulaarsed ekstrasüstolid, bradükardia, arütmia, LVEF asümptomaatiline vähenemine			EKGs mitte-spetsiifilised muutused (ST muutused, madal voltaaž, QT-intervalli pikenemine), üksikjuhtudel eluohtlikud arütmiaid, äge vasaku vatsakese puudulikkus, perikardiit, letaalne perikardiidi-müokardiidi sündroom, atrioventrikulaarne blokaad, Hisi kimbu sääre blokaad	
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Verejooks	Flebiit		Tromboemboolia	
<b>Seedetrakti häired</b>	Seedetrakti häired***), kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine, mukosiit, stomatiit, ösofagiit	Anoreksia	Seedetrakti verejooks, võivad esineda suu, kõri, söögitoru ja seedetrakti limaskesta haavandid; manustatuna koos tsütarabiiniga on teatatud jämesoole haavanditest ja nekroosist, eriti jämesoole algosas (vt lõik 4.5)		Suu limaskestade hüperpigmentatsioon	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>						Bronhospasm, kiirituspneumoniit
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Alopeetsia (annusest sõltuv ja enamikel)	Paiksed ülitundlikkusreaktsioonid kiiritusravi		Urtikaaria, eksanteem, naha ja küünte hüperpigmen-	Jäsemete erüteemid, villide teke, palmaar-	Aktiinkeratoos

	juhtudel pöörduv), punetus, valgustundlikkus	kohal (kiiritusdermatiit), sügelus		tatsioon, onühholüüs, ekstravatsatsioon (võib põhjustada rasket tselluliiti, vesikatsiooni, tromboflebiiti, lümfangiiti ja paikset kudede nekroosi)	plantaar erütrodüsesteesia	
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>						Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Uriini punane värvus	Düsuuria, keemiline tsüstiit pärast intravesikaalset manustamist (düsuuriliste kaebustega, nt vesikaalne ärritus, kusiti ärritus, düsuuria, stranguuria, pollakisuuria, hematuuria, vesikulaarsed spasmid, hemorraagiline tsüstiit)			Äge neerupuudulikkus (üksikjuhud), hüperurikeemia ja järgnev kusiha nepropaatia massiivse tuumori lüüsi tagajärjel	
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>					Amenorröa, oligospermia, azoospermia	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Palavik		Dehüdratsioon	Värisemine, peeringlus, süstekoha reaktsioonid (paiksed erütematoossed reaktsioonid piki veeni, valu, flebiit, fleboskleroos)		Üldine halb enesetunne/nõrkus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>						Hepatotoksilisus (mõnikord progresseerub tsirroosiks), maksaensüümide aktiivsuse mööduv tõus
<b>Kirurgilised ja meditsiini-</b>						Kiirituskahjustus (naha,

<b>lised protseduurid</b>						kopsude, söögitoru, seedetrakti limaskestade, südame), mis on juba paranenud, võib doksorubitsiini manustamise järgselt uuesti ilmned
---------------------------	--	--	--	--	--	---

\*) Luuüdi supressioon on üks annusega-piiratud kõrvaltoimeid ja võib olla tõsine. See avaldub peamiselt leukotsüütide arvu vähenemises. Leukopeeniat täheldati peaaegu 75% patsientidest, kellel oli piisav luuüdivaru ja keda raviti 60 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta iga 21 päeva järel. Samuti on teatatud vähem sagedamini trombotsütopeeniast, neutropeeniast ja aneemiast. Sarnaselt täheldati koos luuüdi supressiooni ilmnemisega ka superinfektsioone (väga sageli) ja verejooksu. Luuüdi supressioon kulmineerub tavaliselt 10...14 päevaga pärast doksorubitsiini manustamist ja taandub enamikel juhtudel 21. ja 28. päeva vahel. Samal perioodil ilmneb trombotsütopeenia või aneemia, aga see on harilikult vähem raske (vt lõik 4.4).

\*\*) Doksorubitsiin on kardiotoksiline. Risk kardiotoksiliste kõrvaltoimete ilmnemiseks on suurem mediastiinumi kiiritusravi ajal ja pärast seda, pärast eelnevat ravi võimalike kardiotoksiliste ravimitega (nt antratsükliinid, tsüklofosfamiid) ja eakatel patsientidel (üle 60-aastastel) ning patsientidel, kellel ilmneb arteriaalne hüpertensioon (vt lõik 4.4).

Doksorubitsiini kardiotoksiline toime võib avalduda kahe vormina:

#### *Akuutne vorm*

Ägedat liiki kõrvaltoimed ilmnevad enamasti esimese 24...48 tunni jooksul pärast ravi alustamist, ei ole annusest sõltuvad ja neid iseloomustavad järgmised sümptomid: ajutine arütmia (sage), eriti siinustahhükardia (sage) ja supraventrikulaarsed ja ventrikulaarsed ekstrasüstolid. Neid iseloomustavad (väga harva) mittespetsiifilised muutused EKGs (ST muutused, madal voltaaž, QT-intervalli pikenedamine).

Need muutused on üldiselt mööduvad ja nende esinemine ei vastunäidusta doksorubitsiini korduvat kasutamist. Siiski võivad doksorubitsiini manustamise ajal või mõni tund pärast kasutamist ilmnedu eluohtlikud arütmiaid; üksikjuhtudel teatati ägedast vasaku vatsakese puudulikkusest, perikardiidist või letaalsest perikardiidi-müokardiidi sündroomist.

#### *Hilinenud vorm*

Hilinenud liiki kõrvaltoimed on annusest sõltuva kumulatiivse organtoksilisuse ilmingud, mis on üldiselt pöördumatud ja sageli eluohtlikud. Ilmnevad tihti kongestiivse (dilatatiivse) kardiomiopaatiana koos märkidega vasaku vatsakese puudulikkusest mõne kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Siiski võib kardiotoksilisus ilmnedu esimest korda ka mitme aasta möödumisel ravi lõpetamisest ja selle esinemissagedus suureneb kumulatiivse koguannusega (vt lõik 4.4).

\*\*\*) Doksorubitsiini emetogeenne potentsiaal on kõrge, ligikaudu 80 % patsientidest ilmneb suhteliselt tugevat iiveldust ja oksendamist ravi esimestel päevadel, aga ka hiljem (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Doksorubitsiini äge üleannustamine võib põhjustada müelosupressiooni (peamiselt leukopeenia ja trombotsütopeenia), tavaliselt 10...14 päeva pärast üleannustamist, gastrointestinaalseid toksilisi

toimeid (peamiselt mukosiit) ja ägedaid kardiaalset tüsistusi, mis võivad tekkida 24 tunni jooksul. Ravi sisaldab antibiootikumide intravenoosset manustamist, granulotsüütide ja trombotsüütide ülekannet ning seedetrakti sümptomite ja kardiotoksilisuse nähtude ravi. Kaaluda tuleb patsiendi paigutamist steriilsesse ruumi ning hematopoeetiliste kasvufaktorite kasutamist.

Doksorubitsiini 250 mg ja 500 mg üksikannused on osutunud surmavaks.

Korduv üleannustamine, mille puhul kogu kumulatiivne annus ületab 550 mg/m<sup>2</sup>, suurendab kardiomüopaatia riski ja võib viia südamepuudulikkuse tekkimiseni, mida tuleb ravida tavapärase ravimeetoditega. Hiline südamepuudulikkus võib tekkida kuni 6 kuud pärast üleannustamist.

Doksorubitsiini mürgituste korral on hemodialüüs-ravi tõenäoliselt kasutu, kuna doksorubitsiin on väga laia jaotusruumalaga ja ainult 5% annusest eritatakse neerude kaudu.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: tsütotoksilised ained (antratsükliinid ja sarnased ained)  
ATC-kood: L01DB01

Doksorubitsiin on antratsükliinantibiootikum. Toime mehhanism ei ole veel täielikult selge. On tõestatud, et Doxorubicin Actavis avaldab antineoplastilist toimet tsütotoksilise toime mehhanismi kaudu, eriti DNA mõjutamise, ensüüm topoisomeraas II inhibeerimise ja vabade hapnikuradikaalide moodustumise (ROS) kaudu. Kõikidel nendel mehhanismidel on kahjustav toime DNA sünteesile. Interaktsioon doksorubitsiini molekuliga tekitab RNA ja DNA polümeraasi inhibeerimise, sekkudes replikatsiooni ja transkriptsiooni mehhanismi. Topoisomeraas II inhibeerimine tekitab ühe ja kahekiulise kaksikheeliksi lahtikeerdumise takistuse. DNA lõhestamine pärineb kõrge vabade hapnikuradikaalide tekkega keemilisest reaktsioonist, nagu hüdroksüül radikaal OH\*. Selle tagajärjel avalduvad mutageens ja kõrvalekalded kromosoomide järjestuses.

Doksorubitsiini toksilisuse spetsiifika tuleneb peamiselt ilmselt normaalse koe proliferatiivsest aktiivsusest. Seega peamiselt normaalsed koed, mis saavad kahjustada on luuüdi, seedetrakt ja munandid.

Oluline faktor doksorubitsiini ja teiste antratsükliinide ravi ebaõnnestumises on resistentsuse väljakujunemine. Doksorubitsiini rakuresistentsusest ülesaamiseks on püütud kaasata kaltsiumiantagoniste, nt verapamiili, sest esmane sihtmärk on rakumembraan. Verapamiil inhibeerib kaltsiumitranspordi aeglasi kanaleid ja parandab doksorubitsiini sissevoolu rakku. Doksorubitsiini ja verapamiili kombinatsiooni on seostatud raskete kardiotoksiliste toimetega.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Jaotumine

Pärast intravenoosset manustamist vabaneb doksorubitsiin vereringest kiiresti ja jaotub ulatuslikult kudedesse, sh kopsudesse, maksa, südamesse, põrna, lümfisõlmedesse, luuüdisse ja neerudesse. Jaotusruumala on ligikaudu 25 liitrit/kg. Valkudega seondub 60...70%.

Doksorubitsiin ei läbi hematoentsefaalset barjääri, kuigi suuremate kontsentratsioonide korral võib ravim jõuda ka liikvorisse, kui tegemist on ajumetastaaside või leukeemia levikuga aju. Doksorubitsiin imendub kiiresti astsiidivedelikku, kus tekkiv kontsentratsioon ületab plasmakontsentratsiooni. Doksorubitsiin eritub rinnapiima.

#### Eritumine

Doksorubitsiini eritumine verest on kolmefaasiline, mis tähendab, et poolväärtusajad on 12 minutit (jaotumine), 3,3 tundi ja ligikaudu 30 tundi. Doksorubitsiin metaboliseeritakse kiiresti maksas.

Peamine metaboliit on farmakoloogiliselt aktiivne doksorubitsinool. Teised metaboliidid on deoksürubitsiini aglükoon, glükuroniid ja sulfaat konjugaadid. Ligikaudu 40...50% manustatud annusest eritub sapiga 7 päevaga, sellest peaaegu pool eritub muutumatul kujul ja ülejäänud metaboliitidena. Ainult 5...15 % manustatud annusest eritub uriiniga.

#### Patsientide erigrupid

Kuna doksorubitsiini metabolism toimub peamiselt maksa kaudu, on maksafunktsiooni languse korral eritumine aeglasem ning selle tagajärjel ravim peetub ja kuhjub plasmasse ja kudedesse.

Kuigi eritumine neerude kaudu on doksorubitsiini korral ebaoluline eliminatsioonitee, võib raske neerufunktsiooni häire mõjutada täielikku eliminatsiooni.

Ülekaaluliste patsientidega (>130% ideaalsest kehakaalust) läbiviidud uuringus oli doksorubitsiini kliirens vähenenud ja poolväärtusaeg suurenenud võrreldes normaalse kehakaaluga kontrollgrupiga.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kirjanduspõhised loomkatsed näitavad, et doksorubitsiin mõjutab fertiilsust, on embrüo- ja fetotoksiline ning teratogeenne. Teised andmed näitavad, et doksorubitsiin on mutageenne.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid  
Vesinikkloriidhape 0,1N (pH kohandamiseks)  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Doksorubitsiini ei tohi segada hepariiniga, sest võib tekkida sade, ja 5-fluorouratsiiliga, sest võib ilmnedada toime vähenemine (sade). Vältida tuleks pikemaajalist kontakti kõikide aluselise pH-ga lahustega, kuna tekib ravimi hüdroolüüs.

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

*Avamata viaal:* 2 aastat.

*Avatud viaal:* Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 28 päeva jooksul temperatuuril 2°C...8°C. Kui pakendi avamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

*Valmis infusioonilahus:* Ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast lahjendamist, valguse eest kaitstuna, on tõestatud kuni

- 7 päeva temperatuuril 2°C...8°C ja 2 päeva temperatuuril 25°C 0,9% naatriumkloriidilahuses (PE pudel), kontsentratsioonis 1,25 mg/ml.
- 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C ja 25°C 5% glükoosilahuses (PP kott), kontsentratsioonis 1,25 mg/ml.
- 2 päeva temperatuuril 2°C...8°C ja 7 päeva temperatuuril 25°C 0,9% naatriumkloriidilahuses (PE pudel), kontsentratsioonis 0,5 mg/ml.
- 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C ja 7 päeva temperatuuril 25°C 5% glükoosilahuses (PP kott), kontsentratsioonis 0,5 mg/ml.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Avatud viaali ja lahjendatud infusioonilahuse kõlblikkusajad ei ole aditiivsed.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Värvitu klaasviaal (tüüp I), mis on suletud bromobutüülkummikorgiga (tüüp I) ja kaetud alumiiniumkattega, millel on polüpropüleenist kaitseketas. Viaal pakendatakse koos kaitsva plastikust ümbrisega või ilma.

*Pakendi suurused:*

- 1 x 5 ml viaal
- 10 x 5 ml viaal
- 1 x 10 ml viaal
- 10 x 10 ml viaal
- 1 x 25 ml viaal
- 1 x 50 ml viaal
- 1 x 75 ml viaal
- 1 x 100 ml viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Doksorubitsiin on tugeva toimega tsütotoksiline aine, mida tohivad määrata, valmistada ja manustada ainult selleks spetsiaalse väljaõppe saanud isikud. Soovitusi annustamise ja manustamisviisi kohta vt lõigust 4.2. Doksorubitsiini käsitlemisel, valmistamisel ja manustamisel tuleb järgida alltoodud juhiseid.

##### Valmistamine

1. Tsütotoksilisi aineid tohib manustamiseks ette valmistada ainult nende ainete ohutuks käsitlemiseks spetsiaalse väljaõppe saanud personal. Tuleb järgida tsütotoksiliste ainete käsitlemise kohalikke juhendeid.
2. Tuleb välistada rasedate personali liikmete töötamine selle ravimiga.
3. Doksorubitsiini käsitlevad personali liikmed peavad kandma kaitseriietust: kaitseprillid, kitlid ja ühekordselt kasutatavad kindad ning maskid.
4. Kõik ravimi manustamiseks või puhastamiseks kasutatud materjalid, sh kindad, tuleb panna ohtlike jäätmete hävitamiseks mõeldud konteinerisse ja põletada (700°C).
5. Kõik puhastamiseks kasutatud materjalid tuleb hävitada nagu eelpool kirjeldatud.
6. Pärast kinnaste ära võtmist peske alati käsi.

##### Saastumine

1. Kui ravim satub kontakti naha või limaskestadega, tuleb saastunud piirkonda pesta hoolikalt seebi ja veega või naatriumvesinikkarbonaadi lahusega. Kuid ärge kriimustage nahka seda harjaga puhastades. Nahakipituse leevendamiseks võib kasutada mõnda pehmendavat kreemi.

2. Kui aine satub silma(desse), hoidke silmalaugu silmast eemal ja loputage saastunud silma rohke vee või 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega vähemalt 15 minuti jooksul. Pidage nõu arsti või silmaspetsialistiga.
3. Maha loksutatud ravimit saab inaktiveerida 1% naatriumhüpokloriti lahusega või fosfaatpuhvriga (pH>8) kuni lahus on värvitu. Kasutage vastavas alas hoitud riidelappi/käsna. Loputage kaks korda veega. Pange kõik kasutatud materjalid plastikkotti ja tuhastage.

#### Hävitamine

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Järgida tsütotoksiliste ainete käsitlemise juhendeid.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Group PTC ehf.,  
Dalshraun 1,  
220 Hafnarfjörður,  
Island

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

769511

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.12.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.03.2016

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

mai 2023